Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Dr. sc h. c., Dr. med. vet. h. c.,
Dr. med. h. c. Hans Freiherr v. Kreß

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS VERHALTEN DER IMMUNGLOBULINE IM SERUM BEI HÄMOBLASTOSEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Zahnmedizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christiane Helferich
aus Werdau (Sachsen)

1971

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Dr. sc h. c., Dr. med. vet. h. c.,
Dr. med. h. c. Hans Freiherr v. Kreß

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS VERHALTEN DER IMMUNGLOBULINE IM SERUM BEI HÄMOBLASTOSEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Zahnmedizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christiane Helferich
aus Werdau (Sachsen)

Referent: Professor Dr. med. Michael Kessel

Korreferent: Professor Dr. med. Horst Brücher

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 20.10.1971

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547205_0077

Inhaltsverzeichnis

		Seite:
I.	EINLEITUNG	3
	1. Immunglobuline bei Hämoblastosen	3
	2. Fragestellung	10
II.	PATIENTENGUT UND METHODIK	12
	1. Normalpopulation	12
	2. Patientengut	12
	3. Bestimmung der Gesamteiweißkonzentration im Serum mit dem Abbe Refraktometer	13
	4. MANCINI-Methode	13
III.	ERGEBNISSE	20
	1. Gammaglobulinkonzentration der gesunden Vergleichsgruppe (Normalwerte)	20
	2. Untersuchungsergebnisse der Hämoblastosen	22
IV.	AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE	33
V.	ZUSAMMENFASSUNG	42
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	45

I. EINLEITUNG

1. Immunglobuline bei Hämoblastosen

Das Verhalten der Serumproteine bei Hämoblastosen ist Gegenstand klinischen Interesses, da den Serumproteinveränderungen eine Bedeutung bei der klinischen Diagnostik und prognostischen Beurteilung zugemessen werden kann. Dementsprechend liegen bereits zahlreiche Arbeiten über elektrophoretische Untersuchungen vor, doch sind die mitgeteilten Ergebnisse oft uneinheitlich und zum Teil sogar widersprechend.

So berichten SCHUMANN (1) sowie HEINEMANN und RATHENOW (2) bei chronisch myeloischen Leukämien von Gammaglobulinkonzentrationen im leicht erhöhten und normalen Bereich.
MIELKE (3) sowie GERHARTS und KESSEL (4) hingegen beschrieben auch Fälle von Hypogammaglobulinämien.

Im allgemeinen wurde in den bisher veröffentlichten Arbeiten festgestellt, daß die Serumeiweißveränderungen bei dieser Krankheit bis auf eine leichte Dysproteinämie äußerst gering sind.

Erst bei weiter fortgeschrittenem Krankheitsverlauf sind stärkere Dysproteinämien festgestellt worden. Dabei handelt es sich um die Abnahme der Totalproteine, der Albumine und einen deutlichen Anstieg der Gammaglobuline.

Den Grund dieser Dysproteinämie sucht man in der veränderten Zellfunktion innerhalb der Blutbildungsstellen. Den vermehrt vorhandenen Myeloblasten und Myelozytenformen aller Ausreifungsstadien bis zum fertigen Neutrophilen, Basophilen und Eosinophilen schreibt man ebensowenig eine eiweißbildende Funktion zu, wie den auftretenden Riesenzellen und den vermehrten Leukozyten.

Der Anstieg der Gammaglobuline wird den häufig im Gefolge der Krankheit auftretenden Wucherungen der lymphoiden und plasmacellulären Retikulumzellen zugeschrieben, deren eiweißbildende Funktion als gesichert gelten darf.

Nach BOLT und Mitarbeitern (5) findet sich bei 30 - 40 % der Patienten mit chronisch lymphatischen Leukämien eine Hypogammaglobulinämie als Hinweis auf eine Verminderung der normalen Immunglobuline. Diese dürfte neben der Störung der leukozytären Infektabwehr die Ursache für die Infektanfälligkeit der Kranken mit chronischen Lymphadenosen sein.

Die Lymphozyten haben bei chronisch lymphatischer Leukämie einen gestörten Stoffwechsel, ihre PAS-Reaktion ist annormal, was auf einen veränderten Glykogenmetabolismus schließen läßt. Hand in Hand mit dieser Veränderung gehen schwere Störungen in ihrer Funktion, wie allgemeine Resistenzschwäche gegenüber exogenen Krankheitserregern und häufig vorhandene Hypogammablobulinämie.

Auch die Produktion von Paraproteinen scheint, wie grundsätzlich bei allen Neoplasien des retikuloendothelialen Systems möglich zu sein. So wurde kürzlich von RAU (6) über das Vorkommen eines Gamma-G-Paraproteins in Lymphozyten bei chronischer Lymphadenose berichtet.

Die gemeinsame Ursache von Paraproteinämie und Antikörpermangelsyndrom ist die Fehldifferenzierung der Zellen des lymphoretikulären Systems. Die normalen Plasmazellen werden verdrängt und ihre Stoffwechselfunktion beeinträchtigt. Neben dieser quantitativen Dysfunktion der Immunglobulinkörperbildung kommt es, wie oben schon erwähnt, in seltenen Fällen auch zu qualitativen Veränderungen der Immunglobuline.

Bei den aleukämischen und subleukämischen Lymphadenosen beobachtete man bisher vorwiegend homogene Gammahyperglobulinämien vom Charakter echter Heteroproteine mit einer Minderung der übrigen Globuline, insbesondere der Beta-Globuline und der Albumine. Als Grund für diese Gammahyperglobulinämie wird die Wucherung eiweißproduzierender lymphoider Retikulumzellen im Knochenmark angenommen.

Die Serumeiweißkonzentrationen der unreifzelligen Leukosen (akuten Leukämien) sind meist normal bis leicht vermindert. Bei leichter Albuminverminderung ist eine Erhöhung der Globulinkonzentrationen festzustellen.

Es ist bekannt, daß die unreifzelligen Leukosen meist mit Sepsis, Typhus, TBC und vielfach angio-ulzerösen Erscheinungen an den Schleimhäuten einhergehen.

Den Grund für die Widerstandslosigkeit des Organismus dürfte die vorausgegangene und meist bis dahin unbemerkt gebliebene Knochenmarkserkrankung gelegt haben, so daß daraus sekundär die finalen Infektionen entstehen.

Die verminderte Infektabwehr ist bedingt durch das Fehlen funktionstüchtiger, reifer Granulozyten und Lymphozyten, was sich auch darin zeigt, daß mit dem Ansteigen dieser Zellen im peripheren Blut die Häufigkeit der Infektionen deutlich abnimmt. Durch die Therapie mit Zytostatika und Corticosteroiden werden die physiologischen Immunreaktionen zusätzlich unterdrückt.

Die zellulären Immunreaktionen werden zwar von Lymphozyten vermittelt und ausgelöst, jedoch besteht kein Anhalt dafür, daß die bei der Lymphogranulomatose häufige Lymphozytopenie im

direkten Zusammenhang mit der bei dieser Krankheit bekannten kutanen Anergie steht.
Sie kann auch bei normalen Lymphozytenzahlen beobachtet werden. Umgekehrt kann trotz Lymphozytopenie eine Tuberkulinreaktion positiv ausfallen.

Verglichen mit der Häufigkeit gestörter zellulärer Immunreaktionen sind Anomalien der humoralen Immunsysteme für die Lymphogranulomatose nicht charakteristisch.

Die Gammaglobulinkonzentrationen sind im allgemeinen normal oder erhöht. Eine Verminderung ist extrem selten.

Bei den bisherigen Arbeiten handelt es sich ausschließlich um Untersuchungen nach der papierelektrophoretischen Methode. Der Nachteil dieser Methode ist, daß keine Einzelfraktionen der Gamma-Globuline erfaßt werden. So wandert ein Teil der Immunglobuline in der Beta-Fraktion mit. Hinzu kommt, daß die Gamma-A- und Gamma-M-Fraktionen bei der Papierelektrophorese ungetrennt dargestellt werden.

Außerdem muß zum Beispiel bei der Beurteilung einer Verminderung der Gammaglobuline im Serum bei der Papierelektrophorese berücksichtigt werden, daß sich die physiko-chemischen Eigenschaften der inerten Gammaglobuline nicht von denen der Antikörper unterscheiden und somit ein derartiges Vorkommnis nicht mit einem aktuellen Antikörpermangel gleichzusetzen ist.

Seit der Einführung der radialen Immundiffusions-Methode hat man jedoch die Möglichkeit, die Konzentrationen der einzelnen Gammaglobulinfraktionen zu messen, da diese hierbei getrennt dargestellt werden.
Diese Tatsache machten wir uns zunutze, um in der vorliegenden Arbeit der Frage nach dem Verhalten der Immunglobuline bei Hämoblastosen nachzugehen.
Die Synthese der Antikörper erfolgt in den Zellen des lymphoreticulären Gewebes, vornehmlich Plasmazellen und Lymphocyten. Die Träger dieser Antikörper sind unter dem Sammelbegriff Immunglobuline zusammengefaßt, die sich in Gamma-A, Gamma-M und Gamma-G aufteilen.
Da sich bei der Entwicklung der Forschung über die Immunglobuline verschiedene Bezeichnungen ergeben

haben, möchten wir diese, um Unklarheiten zu vermeiden, in Tabelle 1 gegenüberstellen.

Tab. 1: Gegenüberstellung der alten und neuen Nomenklatur der Immunglobuline

bisher:	neu:
γ; 7sγ; 6,6sγ; γ_2; γ_{ss};	γ_G; oder Ig G
β_{2A}; γ_{1A}	γA oder Ig A
γ_{1M}; β_{2M}; 19Sγ; γ-Magroglobulin	γ_M oder Ig M

2. Fragestellung

In der folgenden Arbeit wird die Messung der getrennten Gammaglobulinkonzentrationen Gamma A, Gamma M, Gamma G in Seren von Patienten mit Hämoblastosen durchgeführt, da dies noch nicht bekannt war.

Die hierbei angewandte Meßmethode wurde von MANCINI und Mitarbeitern (7) entwickelt und ist unter dem Begriff "radiale Immundiffussion" bekannt.
Es handelte sich um Patienten mit chronisch myeloischen, chronisch lymphatischen sowie akuten Leukämien und um Patienten mit Lymphogranulomatosen. Es sollte festgestellt werden, inwieweit bei diesen Krankheiten charakteristische Veränderungen der Gamma A-, Gamma M- und Gamma G-Konzentrationen im Serum auftreten.

II. PATIENTENGUT UND METHODIK

1. Normalpopulation

Zur Festsetzung der Normalwerte wurden die Gammaglobulinkonzentrationen in Seren von 153 untersuchten und als gesund befundenen Personen gemessen.

Die Seren wurden uns freundlicherweise von der Blutspendezentrale des Rudolf Virchow Krankenhauses Berlin zur Verfügung gestellt.

2. Patientengut

Die Seren der 105 an Hämoblastose erkrankten Patienten erhielten wir aus der Haemoblastose-Ambulanz des Klinikums Westend Berlin[+]. Es wurden jeweils die zur Routineelektrophorese eingesandten Seren verwandt.

+) Wir danken Herrn Professor Dr. GERHARTS für die Überlassung der Seren und die klinischen Unterlagen der Patienten.

3. Bestimmung der Gesamteiweißkonzentration im Serum mit dem Abbe-Refraktometer

Das Prinzip der Methode ist, daß mit steigendem Eiweißgehalt die Brechungszahl eines Serums zunimmt. Die Brechungszahlen wurden, wie in MÜLLER SEIFFERT (8) beschrieben, mit dem Abbe-Refraktometer abgelesen. Die Gesamteiweißkonzentration wird bei Normalpersonen mit 6,5 - 7,5 g% angegeben.

4. MANCINI-Methode

Wie erwähnt, ist die Methode der Papierelektrophorese zur Bestimmung der Immunglobulinfraktionen ungeeignet.

Zur quantitativen und qualitativen Bestimmung der Serumproteine wurden außer den Methoden nach OUDIN (9) und OUCHTERLONY (10) die von MANCINI, CARBONARA und HEREMANS (7) vorgeschlagene einfache radiale Immundiffusionsmethode entwickelt.

Hierbei diffundiert das zu untersuchende Antigen radiär in einer Agarplatte, die den entsprechenden präzipitierenden Antikörper enthält.

In unserer Versuchsreihe wurden die von HYLAND hergestellten Immunplatten (11) verwendet.

In die sechs, im gleichmäßigen Abstand ausgestanzten Löcher dieser Platten wurden jeweils genau 0,05 ml des Testserums bzw. des Patientenserums eingespritzt.

Um eine schnelle Einfüllung der stets konstant dosierten Serummengen zu gewährleisten, verwendeten wir die HAMILTON-MIKROMETER-SPRITZE 701 NCH.

Die Spritze stellt eine Glas-Metall-Kombination dar, deren Inhalt 0,01 ml = 10,0 μl beträgt. Die Genauigkeitstoleranz ist $\pm$ 1 % bezogen auf die Spritzengraduierung (12).

Um möglichst genaue Ergebnisse zu ermitteln, wurde jede Serumprobe zweimal angesetzt und abgelesen. Aus den beiden Meßwerten wurde der Mittel-

wert errechnet nach der Formel:

$$M = \frac{x_1 + x_2}{2}$$

Während für die Gamma-A- und Gamma-M-Konzentrationsbestimmung eine Diffusionszeit von 16 Stunden bei einer Temperatur von 20 - 25°C vorgesehen war, betrug die vorgeschriebene Zeit bei Gamma-G nur 4 Stunden und die Temperatur 37 - 40°C.

Um die Platten vor dem Austrocknen zu schützen, wurden sie während der Versuchsdauer in Plastikfolie in einem feuchten Gefäß aufbewahrt.

Da die Diffusion von der Konzentration, der absoluten Serummenge, der Temperatur und vom Diffusionskoeffizienten des Antigen abhängig ist, mußte, um das Ergebnis nicht zu verfälschen, darauf geachtet werden, daß das Untersuchungsgut möglichst keinen Temperaturschwankungen ausgesetzt wurde und mit der HAMILTON-Spritze immer konstante Serummengen angesetzt wurden.

Während bei der letzten Forderung so gut wie keine Schwierigkeiten auftraten, muß man berücksichtigen, daß in unserem Falle durch den verhältnismäßig langen Transport der Platten zum Inkupator Temperaturschwankungen und damit eine leichte Verfälschung der Ergebnisse möglich waren.

Außerdem ist zu erwähnen, daß eine weitere Beeinträchtigung der Resultate durch das Aufbewahren der Seren im tiefgekühlten Zustand (- 18°C) möglich ist.

Nach Beendigung der Diffusion ist das Quadrat des Durchmessers des Präzipitatringes der Antigenkonzentration direkt proportional.

$$d^2 \quad k$$

Der Durchmesser wurde mit dem HYLAND VIEWER abgelesen.

Die bei der Benutzung dieses Gerätes möglichen Ablesefehler wurden durch die Erhebung der Werte zum Quadrat entsprechend vergrößert.

Mit Hilfe der von der Firma HYLAND mitgelieferten Testseren bekannter Konzentrationen wurde eine Eich-

kurve aufgestellt, aus der man die Proteinkonzentrationen der einzelnen Seren ablesen konnte (Abb. 1)

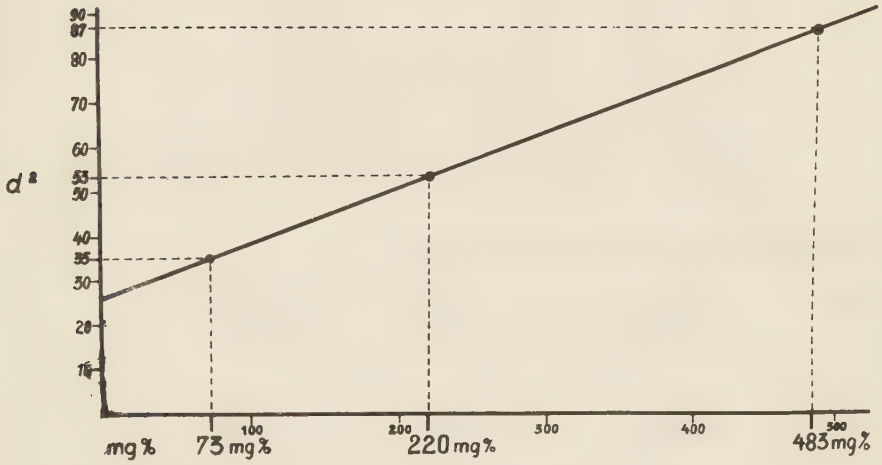


Abb. 1: Beispiel einer Eichkurve zum Ablesen der Serumkonzentrationen

1.) Abszisse zeigt den Durchmesser (d) der Präzipitatringe im Quadrat (d^2)

2.) Ordinate zeigt die Serumeiweißkonzentration in mg%

3.) Aus den bekannten Konzentrationen der drei Eichseren und den im Versuch ermittelten, dazugehörigen Durchmessern ergeben sich drei Punkte, die auf einer Geraden liegen. Erhebt man die Durchmesser der Präzipitatringe der Versuchsseren zum Quadrat, so kann man mit Hilfe des Koordinatensystems und der Eichgeraden die entsprechenden Serumeiweißkonzentrationen ablesen.

Folgende Eichseren wurden verwendet:

Gamma-A	66 mg%	197 mg%	394 mg%
	(73 mg%	220 mg%	433 mg%)
Gamma-M	16 mg%	49 mg%	98 mg%
	(18 mg%	53 mg%	105 mg%)
Gamma-G	234 mg%	701 mg%	1402 mg%
	(264 mg%	793 mg%	1586 mg%)

Die in Klammern gesetzten Eichseren wurden während der Versuchsreihe an Stelle der erstgenannten geliefert und verwendet, ohne daß sich dabei neue Werte ergeben hätten.

Zum Verständnis der Tabellen 4 - 9 sei darauf hingewiesen, daß die Werte der Gesamt-Gamma-Konzentrationen aus den oben angeführten Gründen nicht aus der Elektrophorese abgelesen wurden, sondern durch Addieren der einzelnen Meßergebnisse der Gammaglobulinfraktionen nach der MANCINI-Methode entstanden sind.

Nach der Formel:

Gesamt-Gamma-Globulin-Konzentration
= Gamma-A-Konz. + Gamma-M-Konz. + Gamma-G-Konz.

III. ERGEBNISSE

1. Gammaglobulinkonzentration der gesunden Vergleichsgruppe (Normalwerte)

Durch Untersuchungen an 153 Normalpersonen wurden die Normalwerte der Konzentrationen der Gammaglobulinfraktionen in mg/100 ml und ihre Fehlerbreite ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2: Normalkonzentrationen der Gammaglobulinfraktionen und ihre Fehlerbreite

	Gamma-A	Gamma-M	Gamma-G
n	153	153	153
$\bar{x}$	197,2222	109,9673	1131,9607
s_x	88,1525	36,4389	204,1795
$s_{\bar{x}}$	7,1267	2,9459	16,5069

Zeichenerklärung:

n = Anzahl der untersuchten Fälle
$\bar{x}$ = Mittelwert der Einzelmessungen in mg/100 ml
s_x = Standartabweichung
$s_{\bar{x}}$ = Standartabweichung der Mittelwerte

Den von uns ermittelten Ergebnissen seien die Angaben anderer Autoren über Normalkonzentrationen und ihre Standartabweichungen in mg/ml in Tabelle 3 gegenübergestellt.

Tab. 3: Normalwerte der Gammaglobulinkonzentrationen in mg/ml und ihre Standartabweichungen nach Untersuchungen anderer Autoren mit der MANCINI-Methode und eigene Ergebnisse

Autor	Gamma-A-Konz. in mg/ml	Gamma-M-Konz. in mg/ml	Gamma-G-Konz. in mg/ml
FAHEY u. MCKELVEY 1965 (13)	2,8 ± 0,7	1,2	12,4 ± 2,2
CHANDOR u. Mitarbeiter 1965 (14)	2,3 ± 1,58	1,35±1,1	18,5 ± 9,35
ALLANSMITH u. Mitarbeiter 1966 (15)	2,26±1,8	1,54±1,2	12,14±6,55
Eigene Ergebnisse 1970	1,97±0,88	1,09±0,36	11,31±2,04

Bei der Betrachtung der Tabelle 4 ist festzustellen, daß unsere Werte leicht unter denen anderer Autoren liegen. Die stärkste Abweichung besteht zur Gamma-G-Konzentration von CHANDOR u. Mitarbeitern, die jedoch ebenfalls im Vergleich zu den übrigen Autoren extrem hoch angegeben ist.

2. Untersuchungsergebnisse der Hämoblastosen

a) chronisch myeloische Leukämien

Die Gesamteiweißmenge liegt im Bereich von 6 - 8 g%.

Bei den 19 untersuchten Personen konnte nur ein Fall (Pat. 1) mit verminderter Gesamtgammaglobulinkonzentration beobachtet werden, wobei Gamma-A, Gamma-M und Gamma-G gleichmäßig betroffen waren.

Bei 11 Patienten lag die Gesamtgammakonzentration im Normalbereich. In allen Gammafraktionen traten Vermehrungen ebenso wie Verminderungen auf.

In 7 Fällen war die Gesamtgammakonzentration erhöht. Dies wurde vornehmlich durch eine ausgeprägte Erhöhung der Gamma-G-Fraktion verursacht. Die Gamma-A- und Gamma-M-Konzentrationen schwankten nach oben und unten.

Wie aus Tab. 4 zu entnehmen ist, konnte keine Relation zwischen Therapiedauer und Krankheitsdauer einerseits und den gemessenen Gammawerten andererseits festgestellt werden.

CHRON. MYELOISCHE LEUKAEMIEN TAB. 4

Normal-Konz.: Ges.-γ-Konz. = 910,00 - 2200,00 mg/100ml
γ-A- " = 60,00 - 400,00 "
γ-M- " = 50,00 - 200,00 "
γ-G- " = 800,00 - 1600,00 "

Patienten-Nr. und Name	Gesamteiweiß-Konzentr. nach der Acetatfolien-Elektrophorese	Gamma-Konzentr. nach der Acetatfolien-Elektrophorese	Gesamt-Gamma-Konz. in mg/100ml *	γ-A-Konzentr. mg/100ml	γ-M-Konzentr. mg/100ml	γ-G-Konzentr. mg/100ml	Krankheitsdauer: (Monate)	Therapiedauer: Monate Wochen Tage
1) Sz.	6,1	15	386	u. 10	56	320	54	9-0-0
2) Ca.	6,3	23	1318	245	73	1000		
3) Zi.	7,0	21	1352	104	33	1215	6	2-2-6
4) Ki.	6,8	21	1458	58	95	1305	9	9-2-6
5) Gr.	6,8	18	1535	185	50	1300	21	12-2-4
6) Kr.	6,5	19	1588	270	118	1200	3-6	
7) Ma.	7,6	17	1660	400	60	1200	6	6-1-0
8) Ur.	6,7	17	1696	88	38	1570	32	26-2-1
9) Ma.	6,5	20	1698	50	148	1500	48	37-1-1
0) Wi.	6,5	20	1710	120	40	1550	19	3-0-2
1) Pi.	6,3	19	1724	173	176	1375		
2) Se.	6,5	20	2106	220	36	1850	73	52-3-5
3) Wi.	8,2	20	2207	494	38	1675	28	23-4-5
4) Be.	7,5	25	2252	339	128	1785	85	82-1-5
5) Kr.	7,0	23	2253	218	85	1950		
6) Mi.	5,8	30	2280	360	120	1810	19	0-0-3
7) St.	6,6	23	2940	210	120	2610	24	4-3-1
8) Ne.	7,6	23	2956	309	127	2520	59	58-2-6
9) Be.	7,2	21	3315	480	225	2610	3	

* errechnet aus den Einzelkonzentrationen der γ-Globulin-Frakt. nach der Formel: Ges.-γ-Konz. = γ-A-Konz. + γ-M-Konz. + γ-G-Konz.

b) chronisch lymphatische Leukämien

Die Gesamteiweißkonzentration in dieser Gruppe lag zwischen 5,6 und 7,7 g%.

Bei den 38 untersuchten Patienten konnte 18 mal eine Gammahypoglobulinämie ermittelt werden. Mit einer Ausnahme bei der Gamma-A (Pat. Nr. 16) und einer weiteren bei der Gamma-M (Pat. Nr. 18) erhöht waren, zeigten sich alle Gammafraktionen gleichmäßig an der Verminderung beteiligt. Es handelte sich vorwiegend um längere Krankheitsverläufe.

Bei 18 Personen mit normalen Gesamtgammaglobulinkonzentrationen waren die Gamma-M-Konzentrationen allein 12 mal vermindert. In 5 Fällen war Gamma-A vermindert. die konstantesten Werte zeigte die Gamma-G-Fraktion.

Bei einem Patienten (Pat. Nr. 30) zeigte sich, daß Gamma-G nach einer TEM-Behandlung von knapp 1 1/2 Jahren vom verminderten in einen normalen Wert aufstieg, die Gamma-A-Konzentration jedoch total absank (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Gegenüberstellung der Gammakonzentrationen nach 1 1/2 jähriger Behandlung mit TEM

Pat. Nr. 30	Gesamtgamma-Konzentration	Gamma-A-Konz.	Gamma-M-Konz.	Gamma-G-Konz.
29.8.1967	986	192	49	745
12.9.1969	1391	u. 10	36	1345

Aus Tab. 6 ist zu sehen, daß nur 2 Patienten erhöhte Gesamtgammaglobulinkonzentrationen hatten, die ausschließlich durch hohe Gamma-G-Konzentrationen bedingt waren.

CHRON. LYMPHAT. LEUKAEMIEN

TAB. 6

Normal-Konz.: Ges.-γ-Konz. = 910,00 - 2200,00 mg
γ-A- " = 60,00 - 400,00 / 100 ml
γ-M- " = 50,00 - 200,00
γ-G- " = 800,00 - 1600,00

Patienten-Nr. u. Name	Gesamteiweiß-Konz. nach der Acetatfolien-Elektrophorese	Gamma-Konzentr. nach der Acetatfolien-Elektrophorese	Gesamt-Gamma-Konz. in mg/100ml *	γ-A-Konzentr. mg/100ml	γ-M-Konzentr. mg/100ml	γ-G-Konzentr. mg/100ml	Krankheitsdauer (Monate)	Therapiedauer Monate Wochen Tage
1) Me.	6,0	5	30	≤ 10	≤ 10	≤ 10	153	84-0-0
2) Gr.	5,7	5	77	16	≤ 10	50	192	54-0-0
3) Fe.	6,1	11	116	≤ 10	76	30	31	30-0-0
4) Cr.	6,5	11	165	35	30	100	27	4-0-0
5) Sh.	5,6	4	220	≤ 10	≤ 10	200	?	
6) Lo.	5,8	14	254	≤ 10	≤ 10	234	31	18-1-5
7) La.	6,3	10	323	≤ 10	38	275	300	9-0-0
8) Wi.	6,3	9	370	≤ 10	≤ 10	370	193	176-2-5
9) An.	6,1	10	448	33	35	380	24	16-3-1
10) St.	6,4	14	489	84	≤ 10	395	204	144-0-0
11) Mi.	5,6	11	520	≤ 10	60	450	~ 20	8-0-0
12) Fr.	6,5	11	550	≤ 10	35	105	23	23-0-0
13) Ga.	6,5	14	640	60	30	550	19	8-4-1
14) Ho.	6,6	10	720	≤ 10	≤ 10	700	144	60-0-0
15) Ha.	6,1	17	795	84	≤ 10	107	29	6-1-6
16) Mi.	6,7	9	871	197	44	630	84	35-0-0
17) Sc.	6,0	10	880	70	≤ 10	800	114	99-1-5
18) St.	5,8	10	910	≤ 10	300	600	156	81-0-0
19) Vo.	6,3	8	914	≤ 10	14	890	87	11-0-5
20) Su.	6,2	9	922	82	20	820	120	72-0-0
21) Gl.	6,0	18	1041	220	120	701	31	26-2-2
22) Ge.	6,9	10	1067	28	14	1025	70	66-1-3
23) Pr.	7,0	15	1243	237	136	840	192	?
24) Be.	5,7	12	1225	≤ 10	15	1200	39	18-1-3
25) Zi.	6,8	17	1232	192	40	1000	18	11-0-4
26) Re.	6,8	10	1250	110	40	1100	15	3-1-3
27) Ro.	7,2	15	1251	182	99	970	27	5-0-1
28) Mä.	7,0	19	1375	130	45	1200	15	13-3-1
29) Po.	6,8	14	1378	270	18	1090	34	33-0-0
30) Ha.	6,5	8	1391	≤ 10	36	1345	54	22-0-6
31) Kn.	6,5	22	1642	404	113	1125	108	84-0-0
32) No.	7,0	17	1642	235	82	1330	41	1-3-3
33) Li.	7,2	20	1742	45	127	1570	12	16-2-4
34) Ph.	5,5	28	1745	235	≤ 10	1500	138	123-0-2
35) Ma.	7,1	13	1814	108	31	1675	46	- - -
36) Ja.	7,4	18	2170	270	50	1850	30	5-1-4
37) So.	6,8	26	2322	262	120	1940	41	8-1-4
38) Jo.	7,3	23	2329	220	59	2050	76	25-0-2

* errechnet aus den Einzelkonzentrationen der γ-Globulin-Frakt. nach der Formel: Ges.-γ-Konz. = γ-A-Konz. + γ-M-Konz. + γ-G-Konz.

c) chronisch aleukämische Lymphadenosen

Wie in den soeben besprochenen Fällen von chronisch lymphatischen Leukämien, so konnte auch bei den 6 untersuchten und in Tab. 7 aufgeführten Patienten mit chronisch aleukämischen Lymphadenosen keine Relation zwischen Therapiedauer und Krankheitsdauer einerseits und den Schwankungen der Gammakonzentrationen andererseits festgestellt werden.

Die Gesamteiweißmenge lag zwischen 6,5 und 7,6 g%.

ALEUKAEMISCHE LYMPHADENOSEN

TAB. 7

Normal-Konz.: Ges.-γ-Konz. = 910,00 - 2200,00 mg/100ml
γ-A- " = 60,00 - 400,00 "
γ-M- " = 50,00 - 200,00 "
γ-G- " = 800,00 - 1600,00 "

Patienten-Nr. und Name	Gesamteiweiß-Konz. nach der Acetatfolien-Elektrophorese	Gamma-Konzentr. nach der Acetatfolien-Elektrophorese	Gesamt-Gamma-Konz. in mg/100ml *	γ-A-Konz. in mg/100ml	γ-M-Konz. in mg/100ml	γ-G-Konz. in mg/100ml	Krankheitsdauer: (Monate)	Therapiedauer: Monate Wochen Tage
1) Ro.	7,6	13	631	u. 10	371	250	55	4-0-0
2) Ma.	6,3	6	715	70	45	600	68	8-1-0
3) Ri.	6,2	14	532	66	141	725	118	84-0-0
4) Ne.	6,3	20	1310	u. 10	20	1280	150	5-0-2
5) He.	7,1	12	1327	182	20	1225	48	31-2-3
6) Ma.	7,0	22	1548	240	108	1200	64	23-3-3

* errechnet aus den Einzelkonzentrationen der γ-Globulin-

d) unreifzellige Leukosen

10 Seren von Patienten mit der gesicherten Diagnose einer unreifzelligen Leukose konnten untersucht werden. Aus den in Tab. 8 zusammengefaßten Ergebnissen kann man ersehen, daß außer bei Pat. Nr. 1 die Gesamtgammakonzentrationen entweder im Normalbereich lagen oder vermehrt waren.

Eine direkte Beziehung zwischen den gemessenen Werten und dem Krankheitsverlauf ist auch hier nicht festzustellen.

Die Gesamteiweißkonzentration war bei den Patienten 1 und 2 nicht ermittelt worden. Im übrigen lag sie zwischen 5,2 und 7,3 g%.

TAB. 8

AKUTE LEUKAEMIEN

Normal-Konz: Ges.-γ-Konz = 910,00 – 2 200,00 mg/100ml
γ-A- " = 60,00 – 400,00 "
γ-M- " = 50,00 – 200,00 "
γ-G- " = 800,00 – 1600,00 "

Patienten-Nr. und Name	Gesamteiweiß-Konz. nach der Acetatfolien-Elektrophorese	Gamma-Konz. nach der Acetatfolien Elektrophorese	Gesamt-Gamma-Konz. in mg/100ml*	γ-A-Konzentration mg/100 ml	γ-M-Konzentration mg/100 ml	γ-G-Konzentration mg/100 ml	Krankheitsdauer (Monate)	Therapiedauer: Monate Wochen Tage
1) Bo.			887	100	87	700		
2) Be.		10	1022	172	50	800	5	3-3-3
3) Se.	6,2	14	1118	290	28	800	9	7-0-0
4) Mä.	6,5	13	1350	50	100	1200		
5) Sh.	5,2	23	1430	220	100	1100		
6) Ma.	7,3	16	1805	60	45	1700	1	0-3-0
7) Le.	6,5	30	2481	304	67	2110	3	3-1-0
8) Ul.	7,1	34	2603	210	93	2300	3	3-0-0
9) Bö.	6,2	24	2672	370	192	2110	6	6-0-0
10) Hi.	6,4	22	3231	378	53	2800	4	

* errechnet aus den Einzelkonzentrationen der γ-Globulin-Fraktionen nach der Formel: Ges.-γ-Konz. = γ-M-Konz. + γ-A-Konz. + γ-G-Konz.

e) Lymphogranulomatosen

Zum Schluß wurden die Seren von 32 Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose einer Lymphogranulomatose untersucht.

Die Gesamteiweißkonzentrationen lagen zwischen 5,5 und 8,3 g%.

7 mal war die Gesamtkonzentration der Gammaglobuline erniedrigt, wobei, wie aus Tab. 9 zu entnehmen ist, vorwiegend die Gamma-G-Konzentrationen betroffen waren. Neben verminderten Gamma-A- und Gamma-M-Werten trat in dieser Gruppe nur bei Pat. Nr. 2 eine erhöhte Gamma-M-Konzentration auf. Die Gamma-G-Konzentrationen waren durchwegs vermindert.

23 Patienten hatten eine normale Gesamtgammaglobulinkonzentration. Gamma-A, Gamma-M und Gamma-G bewegten sich fast ausnahmslos im Normalbereich.

Nur 2 Patienten wiesen erhöhte Gesamtgammaglobulinkonzentrationen auf.

LYMPHOGRANULOMATOSEN

TAB. 9

Normal-Konz.: Ges.-γ-Konz. = 910,00 - 2200,00 mg/100 ml
γ-A- " = 80,00 - 400,00 "
γ-M- " = 50,00 - 200,00 "
γ-G- " = 800,00 - 1600,00 "

Patienten-Nr. u. Name	Gesamteiweiß-Konz. nach der Azetatfolien-Elektrophorese	Gamma-Konz. nach der Acetatfolien-Elektrophorese	Gesamt-Gamma-Konz. in mg/100 ml *	γ-A-Konz. in mg/100 ml	γ-M-Konz. in mg/100 ml	γ-G-Konz. in mg/100 ml	Krankheitsdauer (Monate)	Therapiedauer Monate Wochen Tage
1) Fi.	6,6	11	520	u.10	u.10	600	35	21-1-5
2) Eb.	5,5	15	630	u.10	270	350	47	25-4-3
3) Sc.	5,8	11	768	17	26	725	77	24-3-5
4) Ki.	6,6	21	768	50	78	640	9	9-0-5
5) Wr.	6,9	15	820	150	70	600	54	6-3-4
6) Ju.	7,5	13	821	192	54	575	33	26-1-1
7) Gä.	6,5	16	908	138	25	745	20	16-4-0
8) Qu.	6,6	17	975	170	65	740	20	13-2-3
9) Ku.	6,7	17	1161	110	51	1000	24	1-0-6
10) Kr.	6,3	17	1247	101	56	1090	168	31-2-6
11) We.	7,8	16	1259	285	84	890	60	22-1-5
12) Er.	6,0	13	1262	97	40	1125	78	21-4-5
13) Do.	6,8	15	1485	140	45	1300	28	27-0-2
14) Bo.	7,0	11	1501	228	148	1125	89	38-2-0
15) St.	7,7	20	1546	149	67	1330	79	30-0-0
16) Gr.	7,0	13	1555	66	114	1375	116	
17) Sö.	6,7	18	1665	304	56	1305	7	4-0-0
18) Sa.	7,1	21	1707	16	216	1475	26	4-1-4
19) Kr.	6,4	20	1715	355	60	1300	20	1-2-0
20) Br.	7,0	21	1726	u.10	176	1500	52	44-4-3
21) Su.	7,2	17	1770	180	110	1480	13	10-0-0
22) He.	6,8	18	1794	150	74	1570	11	6-0-0
23) Kr.	7,5	21	1854	280	119	1455	27	27-0-0
24) Ka.	6,5	21	1920	202	18	1700	46	24-0-4
25) We.	7,3	14	1933	325	38	1570	49	40-0-0
26) Tö.	7,0	22	2015	231	84	1700	34	19-1-1
27) Sw.	7,5	18	2048	294	74	1680	28	31-1-4
28) Gä.	7,4	23	2061	336	50	1675	21	8-3-0
29) Ga.	7,3	17	2151	406	70	1675	118	60-1-5
30) Rö.	6,9	16	2163	406	92	1675	54	54-0-0
31) Ke.	8,3	29	2412	492	470	1850	16	
32) La.	6,9	20	3000	391	92	2520	25	15-2-4

* errechnet aus den Einzelkonzentrationen der γ-Globulin-Fraktionen nach der Formel: Ges.-γ-Konz. = γ-A-Konz. + γ-M-Konz. + γ-G-Konz.

IV. AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurde die folgende Graphik und der WILCOXON-Test verwandt.

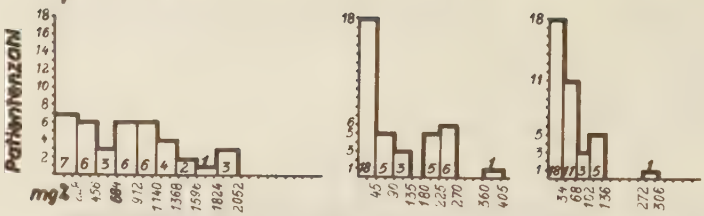
Die graphische Darstellung zeigt den Vergleich der Häufigkeitsverteilung der gemessenen Gamma-A-, Gamma-M- und Gamma-G-Konzentrationen bei Patientenseren von

a) chronisch myeloischer Leukämie
b) chronisch lymphatischer Leukämie
c) aleukämischer Lymphadenose
d) unreifzelliger Leukose
e) Lymphogranulomatose

zur Häufigkeitsverteilung der Meßwerte der Gammaglobulinfraktionen bei 153 untersuchten Normalpersonen.

γG γA γM

a)

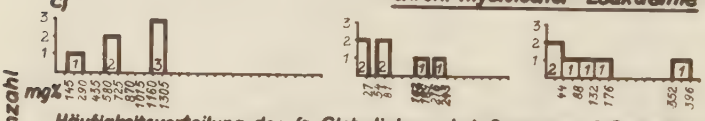


Häufigkeitsverteilung der γ-Globulinkonzentration bei Seren von 38 Patienten mit chron. lymphat. Leukaemie

b)

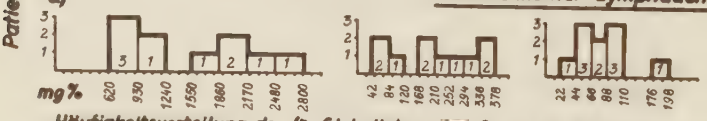
Häufigkeitsverteilung der γ-Globulinkonz. bei Seren von 19 Patienten mit chron. myeloischer Leukaemie

c)



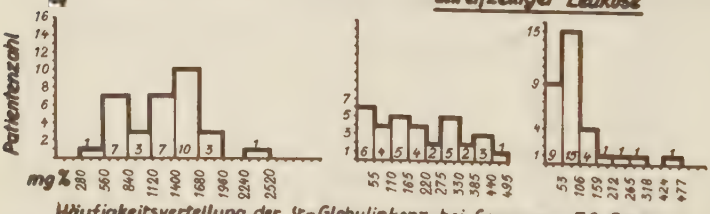
Häufigkeitsverteilung der γ-Globulinkonz. bei Seren von 6 Patienten mit aleukaemischer Lymphadenose

d)



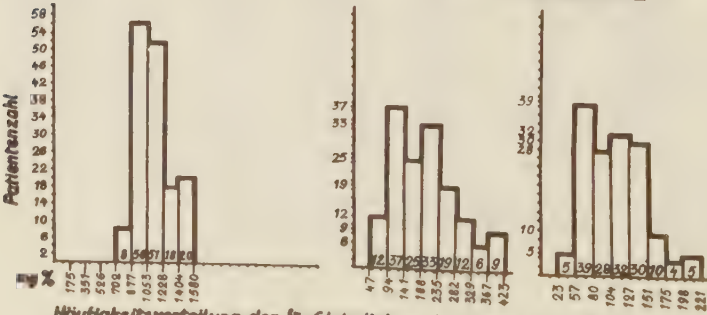
Häufigkeitsverteilung der γ-Globulinkonz. bei Seren von 10 Patienten mit unreifzelliger Leukose

e)



Häufigkeitsverteilung der γ-Globulinkonz. bei Seren von 32 Patienten mit Lymphogranulomatose

f)



Häufigkeitsverteilung der γ-Globulinkonz. bei Seren von 153 Normalpersonen

Abb. 2: Das Säulendiagramm entstand, indem der Bereich zwischen den höchsten und den niedrigsten Gamma-A- bzw. Gamma-M- bzw. Gamma-G-Konzentrationen in 9 gleiche Teile geteilt wurde. Dann wurde die jeweils zu den 9 Abschnitten gehörende Patientenzahl senkrecht in Form einer Säule angetragen.

Um die Bedingungen der zufälligen Auswahl zu erfüllen, wurden die jeweils zur Routineelektrophorese eingesandten Seren von Patienten entsprechender Krankheiten verwandt.

Es besteht keine sichere Kenntnis über die Art der Verteilung der Immunglobuline. Einige Autoren gehen von einer Normalverteilung (GAUß'SCHE-Glockenkurve) aus, andere wie z.B. CLAMAN (16) und KOHLER (17) sind der Meinung, daß die Werte erst nach einer logarithmischen Transformation einer Normalverteilung entsprechen.

Da das eigene Material auf Grund der begrenzten Zahl der Untersuchungen die Prüfung auf Normalität mit der erforderlichen Wahrscheinlichkeit nicht zuläßt, wurde für den Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und

den einzelnen Diagnosegruppen ein sogenannter parameterfreier Test herangezogen.

Dieser WILCOXON-Test soll im folgenden kurz skizziert werden.

WILCOXON-Test für 2 Stichproben

Gegeben: 2 unabhängige Stichproben aus stetigen Verteilungen beliebiger Gestalt des Umfanges n_1 bzw. n_2

1.) Rangieren nach der Größe (mit Beispielen):

x_1:	1,06		1,53		1,68	1,68		1,69	1,69	
x_2:		1,30		1,55			1,69			1,80
$O_{1,2}$:	1	2	3	4	5	6	8	8	8	10
							=(7+8+9):3			

(x_1 entspricht bei uns den Patientenseren)
(x_2 entspricht bei uns den Normalseren)

Gebundene Werte innerhalb einer Stichprobe erhalten also fortlaufende Ordnungszahlen (O), gebundene Werte zwischen den Stichproben den Mittelwert der an dieser Stelle befindlichen Ordnungszahlen.

Die Ordnungszahlen O_1 der x_1-Werte sind im obigen Beispiel $O_1 = 1,3,5,6,8,8$

Ihre Summe $T_1 = \Sigma O_1 = 31$

2. Signifikant-Test

a) Der Erwartungswert T_1 für die Schätzung $\mathfrak{T}_1$ ist unter der Annahme der Nullhypothese (kein Unterschied zwischen den Stichproben):

$$T_1 = n_1 \frac{(n_1 + n_2 + 1)}{2}$$

b) Die Varianz errechnet sich nach der Formel:

$$\sigma^2_{\mathfrak{T}_1} = \frac{n_2 T_1}{6}$$

c) Prüfquotient:

$$\frac{\mathfrak{T}_1 - T_1}{\sigma_{\mathfrak{T}_1}}$$

Ablesung der Signifikanzschranke in einer Normalverteilungstafel ($c_\alpha = 0{,}05$ zweiseitig) (18).

Dieser Test ist verteilungsunabhängig. Er setzt als einziges voraus, daß die Verteilung stetig ist.

Die Interpretation erfolgt zweiseitig, d.h. ohne vorangehende Festsetzung der vermuteten Richtung des Größenunterschiedes der verschiedenen Gruppen.

Als Signifikanzwahrscheinlichkeit wurde konventionell das 5 % Niveau angenommen.

Die Signifikanzgrenze für unsere Prüfquotienten lag bei $\pm$ 1,96 (beidseitig). Beim Überschreiten dieser Schranke ist ein signifikanter Unterschied zu den Normalwerten anzunehmen.

Es ergibt sich folgende genaue Interpretation:

a) Bei den Werten unter $\pm$ 1,96 läßt sich an Hand der vorliegenden Stichproben mit der verwendeten Signifikanzwahrscheinlichkeit ein abweichendes Verhalten gegen die Kontrollgruppe statistisch nicht sichern.

b) Bei den Werten über $\pm$ 1,96 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % in Abweichung von beiden Gruppen anzunehmen, daß ein unterschiedliches Verhalten gegen die Kontrollgruppe statistisch als sicher anzunehmen ist.

Die folgende Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die nach dem WILCOXON-Test errechneten Prüfquotienten der Diagnosegruppen und läßt zugleich erkennen, welche Gruppe eine Abweichung aufweist.

Tab. 10: Prüfquotienten der Diagnosegruppen

Diagnosen	Gamma-A	Gamma-M	Gamma-G
a) chron. myelo. Leukä.	0,789	1,878	1,258
b) chron. lymph. Leukä.	9,610 =====	1,191	6,263 =====
c) aleuk. Lympha.	2,404 =====	0,908	1,062
d) unreifzell. Leuko.	0,449	1,043	0,776
e) Lymphogranulomatose	0,234	3,873 =====	2,969

Durch die statistische Auswertung der Diagnosen ist folgendes im einzelnen festzustellen:

a) chronisch myeloische Leukämie:

Es ist bei 19 untersuchten chronisch myeloischen Leukämien keine signifikante Abweichung von der Norm festzustellen.

b) chronisch lymphatische Leukämien:

Hingegen wiesen die Prüfquotienten der Gamma-A- sowie der Gamma-G-Fraktion bei 38 untersuchten Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie auf eine signifikante Abweichung der Werte von der Norm im Sinne einer Verminderung hin.

c) aleukämische Lymphadenose:

Bei den 9 angeführten Patienten ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % eine Verminderung der Gamma-A-Globuline signifikant. Gamma-M und Gamma-G erscheinen im Normalbereich.

d) unreifzellige Leukosen:

Es gibt keine sichere Abweichung von der Norm bei den 10 untersuchten unreifzelligen Leukosen.

e) Lymphogranulomatosen:

Schließlich beschrieben wir noch 32 Fälle mit der gesicherten Diagnose einer Lymphogranulomatose. Während bei den Gamma-A-Konzentrationen keine signifikante Abweichung von der Norm zu erkennen war, erwiesen sei die Gamma-M-Konzentrationen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % gegenüber der Kontrollgruppe als vermindert. Bei Gamma-G

hingegen ist eine Erhöhung der Werte als statistisch sicher anzunehmen.

Bei den chronisch lymphatischen Leukämien, den aleukämischen Lymphadenosen und den Lymphogranulomatosen konnte eine Abweichung von der Norm festgestellt werden. Bei den chronisch myeloischen Leukämien und den unreifzelligen Leukosen war dies nicht der Fall.

Es muß jedoch erwähnt werden, daß sowohl bei den aleukämischen Lymphadenosen, als auch bei den unreifzelligen Leukosen wegen der geringen Zahl der untersuchten Fälle die Ergebnisse nur einen geringen effektiven Aussagewert haben.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe der radialen Immundiffusionsmethode nach MANCINI wurde eine quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei insgesamt 105 Patienten mit Hämoblastosen durchgeführt.

In der vorliegenden Untersuchung wurden an 153 Normalpersonen für

Gamma-A-Konzentrationen = 197,22 mg/100 ml
Gamma-M-Konzentrationen = 109,96 mg/100 ml
Gamma-G-Konzentrationen = 1131,96 mg/100 ml

als Mittelwerte bestimmt.

Die Errechnung der Normalgrenzen erfolgte nach verteilungsfreien Vertrauensgrenzen und ergab:

Gamma-A = 60 - 400 mg/100 ml
Gamma-M = 50 - 200 mg/100 ml
Gamma-G = 800 - 1600 mg/100 ml

Es wurden folgende Ergebnisse gefunden:

a) bei chronisch myeloischen Leukämien konnten in allen drei Fraktionen keine signifikanten Abweichungen festgestellt werden.

b) bei chronisch lymphatischen Leukämien zeigte sich eine Verminderung der Gamma-A- sowie der Gamma-G-Fraktion. Gamma-M ließ keine signifikante Abweichung von der Norm erkennen.

c) bei aleukämischen Lymphadenosen waren Gamma-M und Gamma-G als normal anzusehen. Gamma-A wies eine signifikante Verminderung auf.

d) bei unreifzelligen Leukosen ließ sich kein abweichendes Verhalten gegen die Kontrollgruppen statistisch sichern.

e) bei den Lymphogranulomatosen gab es bei den Gamma-A-Globulinen keine signifikante Abweichung von der Norm. Bei den Gamma-M-Konzentrationen war mit der verwendeten Signifikanzwahrscheinlichkeit ein abweichen-

des Verhalten gegenüber der Kontrollgruppe im Sinne einer Verminderung und bei den Gamma-G Globulinen sogar im Sinne einer Vermehrung als statistisch sicher anzusehen.

Aufgabe dieser Arbeit war lediglich das Verhalten der Gammaglobulinfraktionen bei Hämoblastosen zu untersuchen. Auf die Ursachen dieser Veränderungen muß an anderer Stelle eingegangen werden.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

ALLANSMITH, M., B. WYMER, and G. PRIETO - (15)
Repeated immunglobulin determinations in 25 individuals over a 6 month period.
J. Allergy 37/114 (1966)

BOLT, W., ZERLETT, G., TOUSSANIT, R., und RITZL, E.-(5)
Münch. med. Wochenschrift 102/1569 (1960)

CHANDOR, S.M., ALLANSMITH, and B. WYMER - (14)
Applikation of the ring diameter method for measuring serum immunglobulin levels.
Fed. Proc. 24/502 (1965)

CLAMAN, H.N., and MERRILL, D. - (16)
Quantitative measurement of human -2, ß-2A, and ß-2M serum immunoglobulins.
J. Lab. Clin. Med. 64/685 (1964)

DOCUMENTA GEIGY,
7. Aufl. S. 193 Basel 1968
schriftliche Tabelle

FAHEY, J.L., and E.M. McKELVEY - (13)
Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates
j. Immunolog. 94/84 (1956)

GERHARTS, H. und KESSEL, M. - (4)
Eiweißchemische Verlaufsuntersuchungen bei Hämoblastosen
Deutsch. Archiv für klin. Med. 202/347 (1955 - 56)

HAMILTON - (12)

Prospekt über Mikrometerspritzen, Praezisions-Meßinstrumente, Volumendosierung; Liste 64

HENNEMANN, H.H. und RATHENOW, H.W., - (2)

Leukaemiestudien III - das Elektrophoretische Serumeiweißbild bei Leukaemien
Zeitschrift für gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete 13/616 (1955)

IMMUNO PLATE HUMAN, - (11)

Gamma-A bzw. Gamma-M bzw. Gamma-G Immunglobulintest, Immundiffusion Plate for Gamma-A bzw. Gamma-M bzw. Gamma-G Immunglobulin Assys, Hyland Laboratories, Los Angeles, California/USA

KOHLER, P.F., and FARR,R.S., - (17)

Quantitative comparsion of immunoglobulins in atopie and nonatopie individuals J. Allerg. 39/311 (1967)

MANCINI, G., CARBONARA, A.O. and HEREMANS, J.F. - (7)

Immunochemical quantitation of antigens by single radial immundiffusion
Immunochemistry 2/235 (1965)

MIELKE, H.G. - (3)

Serumeiweißbefunde bei Leukaemien
Ärztliche Wochenzeitschrift Band II/956 (1956)

MÜLLER'SEIFERT - (8)
Taschenbuch der medizinischen-klinischen Diagnostik, 69/492 (1966)

OUCHTERLONY,O. - (10)
Arkiv Kemi Mineralogie 26/1, (1948)

OUDIN, J. - (9)
Specific Precipitation in Gels and its Application to Immunochemical Analysis.
Methods M. Res. 5/335 (1952)

RAU, R., MÜLLER-ECKHARD, CHR., HUTH, K. und LÖFFLER,H.-(6)
Paraproteinaemie und Antikörpermangelsyndrom bei chronisch lymphatischer Leukaemie
Med. Welt 13/805 (1968)

SCHUMANN,G. - (1)
Serumeiweißveränderungen bei Hämoblastosen
Deutsch. Gesundheitswesen 18/2034 (1963)

Herrn Professor Dr. med. Michael Kessel
danke ich herzlich für die Überlassung
des Themas und seine wertvollen Hinweise.

L e b e n s l a u f

Am 1. April 1942 wurde ich, Christiane Helferich, als Tochter des Augenarztes Dr. med. Ludwig Helferich und seiner Ehefrau Ilse Helferich, geb. Winker, in Werdau (Sachsen) geboren.

Vom Herbst 1948 an besuchte ich die Volksschule in Neustadt/Aisch und trat 1952 in die Oberschule des Ortes ein.

Im Februar 1956 wechselte ich an die Oberrealschule Bad Windsheim, wo ich 1962 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1962/63 begann ich an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg Zahnmedizin zu studieren und legte im Wintersemester 1965/66 die zahnmedizinische Vorprüfung ab.

Vom Oktober 1965 an studierte ich an der Freien Universität Berlin. Die Approbation erlangte ich im März 1969.

Nach einigen Vertretungen arbeitete ich von Oktober 1969 bis März 1970 in der Praxis Dr. Gerhard Lange, Berlin als Pflichtassistentin.

Danach übernahm ich bis Januar 1971 erneut Vertretungen und bin seit 1. Februar 1971 bei Zahnarzt A. Dumke, Berlin als Assistentin angestellt.

Christiane Helferich

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33, Garystr. 45